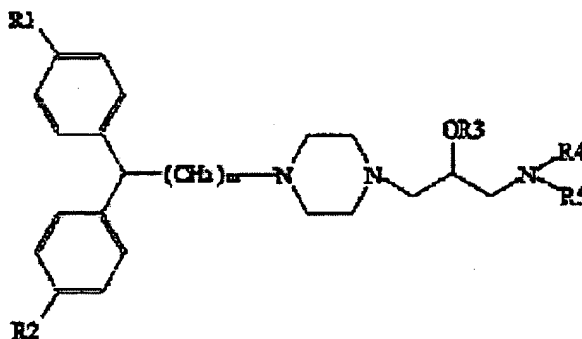


PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING DOPAMINE UPTAKE INHIBITOR

Patent number: JP11322605
Publication date: 1999-11-24
Inventor: SUZUKI SHIGEKI; TAKECHI MEGUMI; ITO MADOKA
Applicant: POLA CHEM IND INC
Classification:
- international: A61K31/495; A61K31/495; A61J1/00; A61K9/20; A61K47/10
- european:
Application number: JP19980140589 19980507
Priority number(s): JP19980140589 19980507

Abstract of JP11322605

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a pharmaceutical preparation containing a compound excellent in stability or its salt. SOLUTION: This pharmaceutical preparation is obtained by primarily packaging a solid pharmaceutical composition containing a compound represented by the formula [R1 and R2 are each independently hydrogen atom or a halogen atom; R3, R4 and R5 each independently represent an aromatic or 1-4 aliphatic alkyl group which may be a substituent group or an aromatic or 1-4C aliphatic alkylcarbonyl group which may be a substituent group and at least one of R4 and R5 is an aromatic alkyl group which may be a substituent group; (m) is an integer of 0-3] and/or physiologically permissible salt thereof by using a packaging material having good oxygen and steam permeability and secondarily packaging the packaged material by using a packaging material having low oxygen and steam permeability together with a deoxidizer and a drying agent.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-322605

(43) 公開日 平成11年(1999)11月24日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/495	A E D	A 6 1 K 31/495	A E D
	A A B		A A B
A 6 1 J 1/00		9/20	B
A 6 1 K 9/20		47/10	B
47/10		A 6 1 J 1/00	3 7 0 Z

審査請求 未請求 請求項の数6 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平10-140589

(22) 出願日 平成10年(1998) 5月7日

(71) 出願人 000113470

ポーラ化成工業株式会社
静岡県静岡市弥生町6番48号

(72) 発明者 鈴木 繁樹
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 武知 めぐみ
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 伊藤 円
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

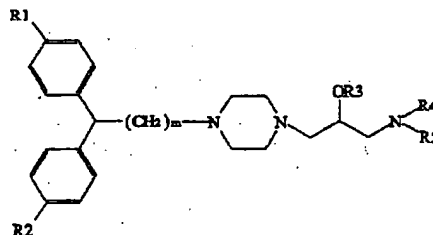
(54) 【発明の名称】 ドバミン取り込み阻害剤含有製剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 本発明は、安定性に優れた、一般式(1)に表される化合物又はその塩を含有する安定な医薬製剤を提供することを課題とする。

【解決手段】 下記に示す、一般式(1)に表される化合物及び/又は生理的に許容されるその塩を含有する固形の医薬用組成物を、酸素及び水蒸気透過性の良い包材を用いて一次包装し、該包装物を脱酸素剤及び乾燥剤とともに酸素及び水蒸気透過性の低い包材を用いて二次包装したことを特徴とする、医薬製剤を提供する。本発明によれば、一般式(1)に表される化合物を含有する固形剤を安定化した医薬用製剤を提供することができる。

【化1】



一般式(1)

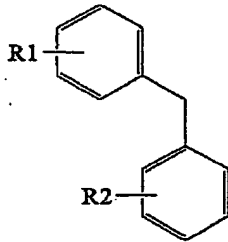
(但し、R1、R2、R3、R4、R5はそれぞれ上記と同じものを表し、mは0~3の整数を表す。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記に示す、一般式(1)、(2)、

(3)に示す部分構造の全てを有する化合物及び／又は生理的に許容されるその塩を含有する固形の医薬用組成物を、酸素及び水蒸気透過性の良い包材を用いて一次包装し、該包装物を脱酸素剤及び乾燥剤とともに酸素及び水蒸気透過性の低い包材を用いて二次包装したことを特徴とする、医薬製剤。

【化1】



一般式(1)

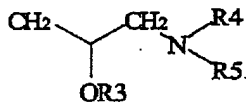
(但し、R1、R2はそれぞれ独立に水素原子又はハロゲン原子を表す。)

【化2】



一般式(2)

【化3】

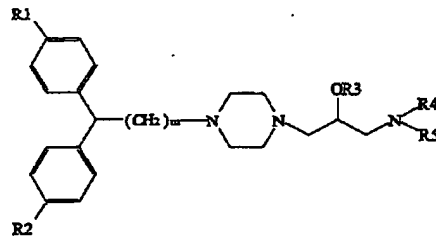


一般式(3)

(但し、式中R3、R4、R5はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していても良い芳香族或いは炭素数1～4脂肪族のアルキル基、置換基を有していても良い芳香族或いは炭素数1～4の脂肪族アルキルカルボニル基を表し、且つ、R4、R5の少なくとも一方は置換基を有していても良い芳香族アルキル基であるものとする。)

【請求項2】 上記一般式(1)、(2)、(3)に示す部分構造の全てを有する化合物が、次に示す一般式(4)に表される化合物であることを特徴とする、請求項1に記載の医薬製剤。

【化4】



一般式(4)

10 (但し、R1、R2、R3、R4、R5はそれぞれ上記と同じものを表し、mは0～3の整数を表す。)

【請求項3】 一般式(4)に表される化合物が、1-[4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル]-4-(2-ヒドロキシ-3-フェニルアミノ)プロピルピペラジンである、請求項1又は2に記載の医薬製剤。

【請求項4】 該一次包装の包材がポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリエチレン、アイオノマー、エチレン・酢酸ビニルコポリマー、セロハン、紙、ナイロン及びポリスチレンから選ばれる1種乃至は2種以上を含む、請求項1～3の何れか一項に記載の医薬製剤。

【請求項5】 該二次包装の包材が、アルミ箔、アルミ蒸着、シリカ蒸着、エチレン-ビニルアルコール共重合体、延伸ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニリデンコートセロハン、ポリ塩化ビニリデンコート延伸ポリプロピレン、ポリ塩化ビニリデンコートポリエステル及びポリ塩化ビニリデンコートナイロンから選ばれる1種乃至は2種以上を含む包材であることを特徴とする、請求項1～4の何れか一項に記載の製剤。

30 【請求項6】 固形剤がD-マンニトールを含有することを特徴とする、請求項1記載の医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は一般式(4)に代表される、部分構造式(1)、(2)及び(3)を全て有する化合物を有効成分とする医薬製剤に関する。また、ストリップ包装、PTP包装、スティック包装、分包包装等固形剤のユニット包装形態に適応される。

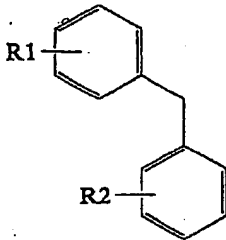
【0002】

40 【従来の技術】部分構造式(1)、(2)及び(3)を全て含有する化合物の内、一般式(4)に表される化合物及びその塩は、神経終末におけるドパミン再取り込み阻害作用を有し、中枢神経系用、特にパーキンソン病治療用として有用なドパミン再取り込み阻害剤である。この内1-[4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル]-4-(2-ヒドロキシ-3-フェニルアミノ)プロピルピペラジン(化合物1)及びその塩は経時的に着色、分解することが本発明者らの検討により明らかになった。そのため、製剤化した場合、製剤の着色及び製剤中の化学式(1)である化合物又はその塩の安定性が懸念

され、安定性を確保することが必要であることを本発明者らは見いだした。一般に、薬物の安定性に影響を与える因子としては、光、水分、酸素、pH等が考えられる。これに対し、アスコルビン酸、EDTA等の抗酸化剤、有機酸及びその塩、鉍酸及びその塩等のpH調節剤等の添加剤を用いる方法により安定化する事が常法として知られている。また、防湿包装、遮光包装、酸素を除いた包装等、包装材料及び形態に機能性を付与し、安定化をはかることも常法のひとつである。しかし、本発明者らの検討によれば、抗酸化剤やpH調節剤等の添加剤では化合物1又はその塩の着色及び分解を抑制できなかった。そこで、包装による安定化の検討を行った。水分に対しては防湿包装が、酸素を除いた包装としては窒素等不活性ガス置換包装や脱酸素剤を用いた包装が考えられるが、これら単独では着色及び分解抑制が不十分であった。

【0003】

【化5】

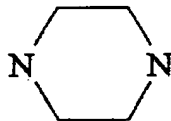


一般式(1)

(但し、R1、R2はそれぞれ独立に水素原子又はハロゲン原子を表す。)

【0004】

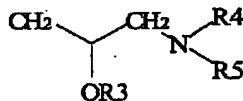
【化6】



一般式(2)

【0005】

【化7】



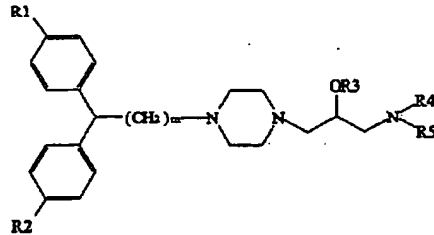
一般式(3)

(但し、式中R3、R4、R5はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していても良い芳香族或いは炭素数1~4脂肪族のアルキル基、置換基を有していても良い芳香族或いは炭素数1~4の脂肪族アルキルカルボニル基を表し、且つ、R4、R5の少なくとも一方は置換基を有していても良い芳香族アルキル基であるものとする。)

10

【0006】

【化8】



一般式(4)

(但し、R1、R2、R3、R4、R5はそれぞれ上記と同じものを表し、mは0~3の整数を表す。)

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は前記技術を鑑みなされたものであり、安定性に優れた、化合物1に代表される部分構造式(1)、(2)及び(3)を全て有する化合物又はその塩を含有する医薬製剤を提供することを課題とする。

20

【0008】

【課題の解決手段】本発明者らは、前記課題を解決するため鋭意研究を重ねた結果、部分構造式(1)、(2)及び(3)の全てを含有する化合物及びその塩の内、化合物1の塩を含有する固形剤を酸素及び水蒸気透過性の良い包材を用いて一次包装し、脱酸素剤及び乾燥剤とともに酸素及び水蒸気透過性の低い包材を用いて二次包装することで、化合物1又はその塩を医薬製剤として安定化しうることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0009】

30

【発明の実施の形態】一般式(4)に表される化合物は、有機溶媒中、酸と混合する等により塩とすることができる。この場合、酸としては、例えば塩酸、リン酸、硫酸等の鉍酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸等の有機酸が挙げられる。これらのうち最も好ましいのは、取り扱い、経済性、物性面より塩酸である。さらに、塩酸塩は三塩酸塩であることが望ましい。又、化合物としては化合物1が特に好ましい。これは、この形態が最も安定に存在するからである。本発明の医薬製剤の固形剤に於いて、化合物1又はその塩は、ドバミン取り込み阻害作用の有効性、製剤の成形性、服用性より、固形剤中に0.1~50%、好ましくは1~30%含まれる。又、該固形剤は任意成分としてD-マンニトールを含有することが好ましい。これは、該固形剤が種々の固形剤の中で特に化合物1に代表される、一般式(4)に表される化合物類を安定に含有することが出来るからである。固形剤は、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤等あるが、服用性、製造コストより錠剤が好ましい。

40

【0010】<固形剤の製造例1~7>表1に示した処方及び図1の製法に従い、錠剤を作成した。得られた錠

剤を40℃ 75%RH、6ヶ月において保存し、製剤の
着色、製剤中の化合物1の三塩酸の残存率より安定性を
評価した。(表中*1は賦形剤を表す。)

* [0011]
[表1]

*

成分	製造例						
	1	2	3	4	5	6	7
化合物1の三塩酸塩	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
乳糖 ^{*1}	77.25	-	-	-	-	-	-
D-マンニトール ^{*1}	-	77.25	-	-	-	-	-
トリス(ヒドロキシメチル)アミン ^{*1}	-	-	77.25	-	-	-	-
白糖 ^{*1}	-	-	-	77.25	-	-	-
リン酸水素カルシウム ^{*1}	-	-	-	-	77.25	-	-
クエン酸カルシウム ^{*1}	-	-	-	-	-	77.25	-
結晶セルロース ^{*1}	-	-	-	-	-	-	77.25
クエン酸 ^{*1}	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
ヒドロキシカルシウム ^{*1}	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
アスコルビン酸 ^{*1}	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75

[0012] <安定性評価>

1) 錠剤の着色

錠剤の白色度を色差計を用いて測定し、開始時に対する
色差を求めた。結果を表2に示す。

2) 錠剤中の化合物1の三塩酸塩の安定性

錠剤を十分に粉碎混合し、メタノールを加えて振とう
後、メタノール抽出液を高速液体クロマトグラフィーに
供した。化合物1の三塩酸塩の開始時の定量値に対する
経時6ヶ月の定量値より残存率を求めた。結果を表3に
示す。

[0013] 本発明の医薬用製剤に用いる錠剤は、賦形
剤を白糖とした製造例4では顕著な着色を示し、残存率
は約80%と低かった。賦形剤をD-マンニトールとし
た製造例2、乳糖とした製造例1、結晶セルロースとし
た製造例7は淡紫色に着色したが、製造例4に比べて色差
は顕著に小さく、着色が抑制された。特に製造例2で着
色抑制は顕著であった。また、残存率において、賦形剤
をD-マンニトールとした製造例2、乳糖とした製造例
1、結晶セルロースとした製造例7は約95%であり、
他に比べて安定であり、特に製造例2の残存率が最も高
く安定であった。しかし、製造時に白色である錠剤が経
時により着色変化することは、商品価値の低下を招き、
また、残存率が約95%では安定性が不十分であり、さ
らに安定化検討が必要であることがわかった。

[0014]

[表2]

製造例	色差(ΔE)	外観
1	22.19	淡紫色
2	15.83	淡紫色
3	66.27	淡紫色
4	91.92	濃紺色
5	45.45	濃紫色
6	43.78	濃紫色
7	26.76	紫色

[0015]

[表3]

製造例	残存率(%)
1	95.0
2	95.7
3	92.5
4	81.4
5	94.1
6	93.8
7	94.6

[0016] 薬物の安定化の方法として、防湿、脱酸素、
遮光等の機能を付与した包装がある。固形剤のユニット
包装においては、包装材料により上記機能を付与するこ
とができる。

[0017] 上記固形剤の一次包装の包装形態としては
SP包装、分包包装、スティック包装、PTP包装等の
包装形態があるが、錠剤、散剤、カプセル剤等、剤形に
適した包装形態を選択することができる。本発明の医薬
製剤で、かかる包装は唯一種の方法を用いて行うことも
可能であるし、二種以上を用いて行うことも可能であ
る。二種以上の材料で包装する場合には該包装形態内部
に於けるグロスとしての透過度をもって透過度とす
る。一次包装の包材は、一次包装内の酸素を脱酸素剤
が、水分を乾燥剤が吸収することが必要なため、適度な
酸素透過性及び水蒸気透過性を有する包材を含む事が必
須である。この包材としてポリ塩化ビニル(PVC)、
ポリプロピレン(PP)、ポリエステル(PET)、ポリ
スチレン(PS)、セロハン(PT)、紙、ポリエチ
レン(PE)、アイオノマー、エチレン・酢酸ビニルコ
ポリマー(EVA)、及びナイロンが好ましく、透明
性、成形性及び汎用性よりPVC又はPPが最も好まし
い。これらは、単体として又はラミネートフィルムとし
て用いても良い。又、脱酸素剤や乾燥剤としては通常使
用されているものを使用することが出来、例えば、脱酸
素剤であればカテコール、アスコルビン酸、アスコルビ
ン酸誘導体、還元型酸化鉄等が好ましく例示でき、これ
らの内では、経済性、汎用性、安全性より還元型酸化鉄が
特に好ましい。乾燥剤であれば、シリカゲル、酸化カル
シウム、酸化マグネシウム、五酸化燐、酸化アルミニウ
ム、塩化カルシウム等が好ましく例示でき、これらの中
では、シリカゲル及び塩化カルシウムが、吸湿性、吸湿

後の物性、汎用性などの点で特に好ましい。シリカゲルは例えばJISの包装用シリカゲルや錠剤タイプのシリカゲルがあるが、特に指定はない。

【0018】かくして得られた酸素及び水蒸気透過性の良い包材で一次包装された固形剤は、上記脱酸素剤や乾燥剤と共に、ビロー包装、シュリンク包装等の酸素及び水蒸気透過性の低い包材を用いて二次包装され、本発明の医薬製剤となる。この内、脱酸素剤及び乾燥剤を入れやすいこと、汎用性よりビロー包装が好ましい。

【0019】かかる酸素及び水蒸気透過性の低い包材としては、例えば、アルミ箔（A1）、アルミ蒸着、シリカ蒸着、エチレン-ビニルアルコール共重合体（EVOH）、延伸ポリビニルアルコール（OV）等のポリビニルアルコール系、ポリ塩化ビニリデンをコートしたKコートセロハン、Kコート延伸ポリプロピレン（KOPP）、Kコートポリエステル（KPET）及びKコートナイロン等がある。これらは、単体として用いても良いが、更に十分な防湿性及びガスバリアー性が必要であり、また、機械的強度、ヒートシール性よりラミネートフィルムとして通常用いる。例えば、PET/A1/PE（12/7/40）、延伸ポリプロピレン（OPP）/PE/A1/PE（20/15/9/40）、KOPP/PE/A1/PE（20/15/9/40）、KOPP/PE（20/50）、KPET/PE（12/50）、OPP/EVOH/PE（20/17/4）、O*

【処方】

化合物1の三塩酸	10	重量部
D-マンニトール	72.75	
結晶セルロース	5	重量部
クロスカロメロースナトリウム	7	重量部
ヒドロキシプロピルセルロース	5	重量部
ステアリン酸ナトリウム	0.75	重量部
（合計）	100	重量部

【0024】【製法】製造は図2に示すフローシートに従って行った。即ち、化合物1の三塩酸塩、D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカロメロースナトリウム及びヒドロキシプロピルセルロースをV型混合機を用いて十分混合し、パーチカルグラニューターを用いて造粒し、乾燥後篩過し、打錠用顆粒を得た。この打錠用*

*V/PE（15/40）等がある。なお、（ ）内数字は各構成材質の厚み（ μm ）を示し、厚みについては特に指定はないが、上記酸素及び水蒸気透過性が低いことが必要である。さらに脱酸素剤の効果持続を考慮し、酸素に関しては、酸素透過度が $20\text{ mL}/\text{m}^2 \cdot \text{atm} \cdot 24\text{ hr}$ 以下（ $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 、厚さ $200\mu\text{m}$ ）であることが必要である。

【0020】上記酸素及び水蒸気透過性の低い包装は、真空包装、ガス置換包装等が可能であるが、脱酸素剤を封入することにより、このような効果を充分担うことが出来るので任意に行えば良く、設備費が安価であること、乾燥剤とともにビロー包装中に直接封入できることより、脱酸素剤を使用するにとどめることが好ましい。

【0021】

【実施例】以下に実施例を挙げて、本発明について更に詳細に説明するが、本発明はこれにより限定されるものではない。

【0022】＜実施例1～8、比較例1～4＞

【製剤の調製】下記処方及び図2の製法に従い、錠剤を作成した。得られた錠剤をPTP包装し、さらに二次包装し、実施例には脱酸素剤及び乾燥剤を、比較例3は脱酸素剤を、比較例4は乾燥剤を、PTP包装と二次包装の間に封入した。

【0023】

※顆粒とステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠し、錠剤を得た。

【0025】【製剤】製剤の包装材料は表4に示す。

【0026】

【表4】

	PTP包装（容器一錠）	二次包装	脱酸素剤	乾燥剤
比較例1	PVC-A1	OPP/PE	—	—
比較例2	PVC-A1	OPP/PE/A1/PE	—	—
比較例3	PVC-A1	OPP/PE/A1/PE	○	—
比較例4	PVC-A1	OPP/PE/A1/PE	—	○
実施例1	PVC-A1	OPP/PE/A1/PE	○	○
実施例2	PET-A1	OPP/PE/A1/PE	○	○
実施例3	PET-PT	PET/A1/PE	○	○
実施例4	PVC-PT	PET/A1/PE	○	○
実施例5	PP-A1	OV/PE	○	○
実施例6	PP-A1	OPP/EVOH/PE	○	○
実施例7	PVC-グラシン/PE	OPP/EVOH/PE	○	○
実施例8	PET/PVC-A1	KOP/PE	○	○

【0027】【安定性評価】錠剤の着色、錠剤中の化合物1の三塩酸塩の残存率より、 40°C 75%RH、経時

6ヶ月における製剤の安定性を評価した。

【0028】1) 錠剤の着色

錠剤の白色度を色差計を用いて測定し、開始時に対する色差を求めた。結果を表5に示す。この表より、実施例1～8の40℃ 75%RH、経時6ヶ月における色差は2以下であり、外観は白色を示した。これより、錠剤の着色は完全に抑制されたことがわかる。また、固形剤のみでは不十分であった着色抑制が、本発明の包装形態を有する医薬用製剤とすることで、完全に抑制されたことがわかる。さらに、実施例1は比較例3、比較例4とPTP包装及び二次包装は同じであるが、乾燥剤未封入の比較例3、脱酸素剤未封入の比較例4に対し、乾燥剤及び脱酸素剤併用の実施例1は顕著に着色が抑制されており、脱酸素剤及び乾燥剤の併用が必要であることも示唆された。

【0029】

【表5】

	色差(ΔE)	外観
比較例1	16.14	淡紫色
2	11.20	淡紫色
3	8.70	微褐色
4	6.76	微紫色
実施例1	0.97	白色
2	1.13	白色
3	1.90	白色
4	1.81	白色
5	1.73	白色
6	1.66	白色
7	1.89	白色
8	1.38	白色

【0030】2) 錠剤中の化合物1の三塩酸塩の安定性
錠剤を十分に粉碎混合し、メタノールを加えて振とう後、メタノール抽出液を高速液体クロマトグラフィーに供した。化合物1の三塩酸塩の開始時の定量値に対する経時6ヶ月の定量値より残存率を求めた。結果を表6に示す。実施例1～8の40℃ 75%RH、経時6ヶ月

における残存率は97.9～99.2%であり、安定性に優れた製剤が得られた。また、無包装では残存率は約95%であったが、本発明の包装形態を有する医薬用製剤とすることで、残存率は向上し、十分な安定性が得られた。さらに、実施例1は比較例3、比較例4とPTP包装及び二次包装は同じであるが、乾燥剤未封入の比較例3、脱酸素剤未封入の比較例4に対し、乾燥剤及び脱酸素剤併用の実施例1は安定性に優れ、脱酸素剤及び乾燥剤の併用が必要であることも示唆された。この結果、本発明の医薬用組成物が安定であることがわかる。

【0031】

【表6】

	残存率(%)
比較例1	95.5
2	95.9
3	96.1
4	96.7
実施例1	99.1
2	98.9
3	99.2
4	98.0
5	98.4
6	98.2
7	97.9
8	99.1

【0032】

【発明の効果】本発明によれば、化合物1又はその塩に代表される部分構造式(1)、(2)及び(3)を全て含む化合物を含有する固形剤を安定化した医薬用製剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

30 【図1】 本発明の医薬用製剤に用いる固形剤の製造方法を示す図である。

【図2】 本発明の医薬用製剤に用いる固形剤の製造方法を示す図である。

